

УДК 616.12-089.001.57

ОБЧИСЛЮВАЛЬНА ФІЗІОЛОГІЯ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ І КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ КРОВООБІГУ

Г.В. Книшов, Б.Л. Палець

Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова АМН України

Обчислювальна фізіологія (ОФ) – область дослідження живих систем методом математичного моделювання. У статті на прикладах дослідження взаємодії серця і судинної системи у тварин і пацієнтів із придбаними вадами лівого шлуночка показано, що модельний аналіз необхідний для правильної оцінки результатів експериментів і клінічних спостережень. Є підстави думати, що методи ОФ знайдуть застосування для рішення задач доказової медицини, дозволяючи усунути або зменшити значимість систематичних помилок у клінічних дослідженнях.

COMPUTATIONAL PHYSIOLOGY IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF THE CIRCULATION

G.V. Knyshov, B.L. Palets

Computational physiology (CP) is a field of study of living systems by means of mathematical modeling. In this article, basing on studies of interaction between heart and the cardiovascular system in animals as well as in patients with acquired left ventricle lesions, it is shown that model analysis is essential for correct assessment of the results of experiments and clinical trials. There are reasons to consider that the CP methods will find their application for dealing with problems of evidence-based medicine, as they allow to eliminate or reduce significance of systematic errors in clinical studies.

*Хто хоче що-небудь живе вивчити,
Спершу його завжди він убиває,
Потім на частини рознімає...
Але зв'язку істинного – на жаль – так і не має!*
И. В. Гете

Вступ. Термін «обчислювальна фізіологія» ми в літературі не зустрічали, однак на авторство не претендуємо, оскільки він аналогічний досить широко вживаним останнім часом у багатьох областях науки (обчислювальна біологія, біофізика, металофізика й ін.).

Загальним у всіх випадках є те, що дослідження відповідних природних об'єктів і процесів виробляються за допомогою імітаційних експериментів на математичних моделях, реалізованих у вигляді програм для ЕОМ, що дозволяє позначити в цілому даний науковий напрямок як *computer science*. Методологічною основою подібних досліджень є т.зв. системний підхід.

Це досить загальне поняття, строгі визначення якого відсутні, що нерідко викликає критичні і навіть іронічні зауваження. Так, один відомий московський фізіолог старої школи проказував: «Системний підхід – це те, що раніш означало сісти і гарненько подумати».

Віддаючи належне дотепності приведеної тези, варто все-таки визнати, що складність і взаємозв'язок процесів у біологічній системі споконвічно уне-

можливає їхнє розуміння без використання методів формального аналізу незалежно від можливостей «сісти і подумати». Повною мірою сказане відноситься до системи кровообігу. Розглянемо два простих і, на перший погляд, тривіальних приклади.

Навряд чи в кого-небудь з фізіологів і клініцистів викликають заперечення наступні твердження:

а) артеріальний тиск (середній тиск в аорті, MAP) визначається серцевим викидом (З) і загальним периферичним опором (TPR) відповідно до формули: $MAP = CO \cdot TPR$;

б) серцевий викид визначається ударним обсягом (SV) і частотою серцевих скорочень (HR) $CO = SV \cdot HR$.

Наведені формули, однак, придатні тільки для розрахунку TPR за обмірюваним MAP і З, у першому випадку, і З по обмірюваних SV і HR (або SV по обмірюваних CO і HR) – у другому. Дійсних співвідношень у серцево-судинній системі (ССС) вони не відображають, оскільки серцевий викид очевидно зв'язаний зворотною залежністю із судинним опором (вплив перед- і постнагрузки), а ударний обсяг – зворотною залежністю з частотою скорочень унаслідок змін кінцево-діастолічного наповнення (v_{ed}).

Відзначені протиріччя пояснюються тим, що обидві формули вірні для розімкнутої системи серце – артерії, у якій зміни TPR і HR не впливають на приплив крові до серця і, відповідно, v_{ed} .

© Г.В. Книшов, Б.Л. Палець

Замкнута ССС є прикладом найпростішого типу зворотного зв'язку. У загальному випадку всі процеси життєдіяльності організму протікають у результаті складної взаємодії прямих і зворотних зв'язків. Для обліку замкнутого характеру досліджуваної системи при аналізі її поведінки неможливо обійтися без системного підходу і математичного моделювання.

Незважаючи на удавану простоту розглянутих прикладів, на практиці вони зв'язані із забезпеченням адекватної взаємодії серця із судинною системою, задачею постійно розв'язуваної в кардіології і кардіохірургії практично при усіх видах патології ССС і їхньої хірургічної корекції.

Відповідно, експериментальні і теоретичні дослідження в цій області належать до найбільш близьких до клінічної практики розділів фізіології кровообігу.

Метою даної роботи було показати, якою мірою для аналізу цих процесів корисне і навіть необхідне сполучення експериментальних і клінічних досліджень з методами обчислювальної фізіології.

Були обрані дві задачі, що фактично постійно знаходяться в полі зору фізіологів і клініцистів: залежність скоротності лівого шлуночка (ЛШ) від артеріального навантаження і показників системної гемодинаміки від швидкості поширення пульсової хвилі в аорті. У першому випадку експериментальним матеріалом послужили дані дослідів Baan et al. (1989) [9] на анестезованих собаках. В другому – результати наших клінічних спостережень післяопераційних хворих із набутими пороками серця (ППС).

1. Деактивація скороченням і скоротність серця

Дослідження взаємодії ЛШ з артеріальною системою мають майже столітню історію. Досить цілісні системні представлення, засновані на кількісних даних, а в ряді випадків узагальнених у виді математичних моделей, склалися до кінця 70-х років минулого століття. Були визначені функціональні характеристики серця, що зв'язують інтегральні оцінки насосної функції ЛШ (сistolічний або серцевий викид, зовнішня механічна робота або потужність) з показниками діастолічного наповнення й опору викидів. Сформувалися поняття гетеро- і гомеометричної (ГОМС) саморегуляції серця.

Експериментальні дослідження закономірностей ЛШ-АС взаємодії проводилися в тісному зв'язку з узагальненням їхніх результатів у виді математичних моделей [12, 22]. Отримано широке визнання і пануючу теорію, що по суті, заснована на представленні системи ЛШ-АС у виді електричного аналога, що включає опис ЛШ як змінної ємності ($E(t)$ -мо-

дель) і АС у виді *простого* або модифікованого R - C ланцюга (Windkessel-модель) [9, 22].

Узагальненням $E(t)$ -моделі стала кінцево-сistolічна залежність обсяг (v_{cs}) – тиск (p_{cs}) у ЛШ ($p_{cs}(v_{cs})$, КСЗОД), кривизна якої (E_{cs}) використовується як показник скоротності ЛШ, що не залежить від навантаження обсягом і опором [9, 23].

При моделюванні були прийняті наступні допущення: система ЛШ-АС є розімкнутою, а взаємозв'язок обсягу (v) і тиску (p) у ЛШ лінійний виду

$$p = E(t)(v - v_d), \quad (1)$$

де v_d – «мертвий» обсяг ЛШ.

Розглянута модель дозволила установити ряд загальних закономірностей, до числа яких варто віднести роль принципу «золотого перетину» у регуляції системного кровообігу – пошуку оптимального сполучення насосної функції серця з резистивно-ємнісною функцією судинної системи [1].

У той же час фізіологічні дослідження останнього часу [9, 13] показали, що ця залежність нелінійна і варто враховувати так званий фактор «деактивації скороченням» (*shortening deactivation*, R_s). Поняття «деактивації скороченням» (ДС) затвердилося у фізіології серця після того, як у дослідях на ізольованому ЛШ було встановлено, що кінцево-сistolічна міцність (E_{cs}), розрахована в режимі що виганяє ЛШ, істотно нижча, ніж розрахована в ізоволемічному при рівних кінцево-сistolічних обсягах. ЛШ поведився так, ніби в ньому, як в джерелі енергії, існував внутрішній опір, падіння тиску на якому було пропорційно об'ємної швидкості вигнання крові. Відповідно, систолічна p – v залежність у ЛШ описується рівняннями:

$$p(t) = p_0(t) - R_v q(t), \quad (2)$$

$$p_0(t) = E(t)(v(t) - v_d), \quad (3)$$

$$R_v = k_v p_0(t), \quad (4)$$

де $q(t)$ — об'ємна швидкість вигнання крові в аорту, k_v – коефіцієнт пропорційності.

Така модель ЛШ позначається як $E(t)$ - R -модель.

Відповідно до формул (2-4) ДС тим більше, чим більший коефіцієнт k_v і швидкість вигнання $q(t)$. Остання обставина важлива тим, що $q(t)$ очевидно зв'язано зворотною залежністю з імпедансом артеріальної системи, насамперед з опором артерій, R_a . Таким чином, підвищення імпедансу АС і зниження $q(t)$ збільшує систолічний тиск у ЛШ при тому ж його наповненні. ДС, отже, може інтерпретуватися як «активація опором викидів», підвищення скоротності ЛШ, спрямоване на компенсацію зниження викиду ЛШ. Такої думки дотримуються, наприклад, автори робіт [9, 10], що спостерігали в дослідях на собаках

помітне зрушення вгору КСЗОД і залежностей максимальної швидкості росту систолічного тиску $\max dp/dt$ від кінцево-діастолічного обсягу (v_{ed}), якщо вони були отримані змінами v_{ed} на фоні підвищеного ОПС (R_a). Оскільки подібне поведіння КСЗОД спостерігалося й у дослідях на $E(t)$ - R моделі, Ваан з співавт. [9] припустили ДС як механізм змін інотропізму ЛШ у відповідь на зміни постнавантаження.

Ми спробували перевірити справедливості цього припущення, провівши аналіз результатів експериментів Van Der Velde із співавт. [24] за допомогою математичної моделі.

Експериментальний матеріал. У дослідях Van Der Velde із співавт. [24] на анестезованих собаках з розкритою грудною кліткою досліджувався вплив артеріального навантаження на E_{es} і КСЗОД. Останні визначалися за допомогою навантажень обсягом і порівнювалися при трьох рівнях ОПС: нормальному, підвищеному (оклюзія спадної аорти) і зниженому (А-В шунт). Одночасно з КСЗОД для оцінки скоротності ЛШ визначалися залежності максимальної швидкості росту систолічного тиску від КДО – $\max dp/dt(v_{ed})$.

Динамічна модель ССС, розроблена нами, описує гемодинаміку замкнутого ланцюга, що складається з правого шлуночка серця, легеневої артерії

і вен, ЛШ, аорти, системних артерій і вен, порожніх вен, представлених у виді ділянок із зосередженими параметрами (розтяжністю C_p , ненапруженим обсягом i_p , інерційністю кровотоку L_i і судинним опором R_i). Функція шлуночків серця представлена $E(t)$ - R -моделлю для лівого шлуночка і $E(t)$ моделлю – для правого. Передбачено можливість переходу до $E(t)$ -моделі при $k_v = 0$.

За допомогою моделі при заданих значеннях R_p , C_p , L_i і i_p , а також частоти скорочень і скоротності шлуночків розраховувалися пульсові криві кровотоку, тисків і обсягів крові в ділянках ССС. Блок-схема моделі, докладний математичний опис і чисельні значення коефіцієнтів, що відповідають кровообігові собаки, а також приклади пульсових кривих приведені в [2].

В експерименті на нашій моделі були відтворені досліді, виконані в роботі [24]. При трьох рівнях R_a : вихідний, знижений і підвищеному змінювали загальний обсяг крові в інтервалі -200 мол — +300 мол від вихідного кроком ± 100 мол і визначали (як і в [24]) сімейства КСЗОД і сімейства залежностей $\max dp/dt(v_{ed})$, що характеризують скоротність ЛШ по показниках ізоволюмічної фази скорочення. Розрахункові залежності приведені на рис. 1.

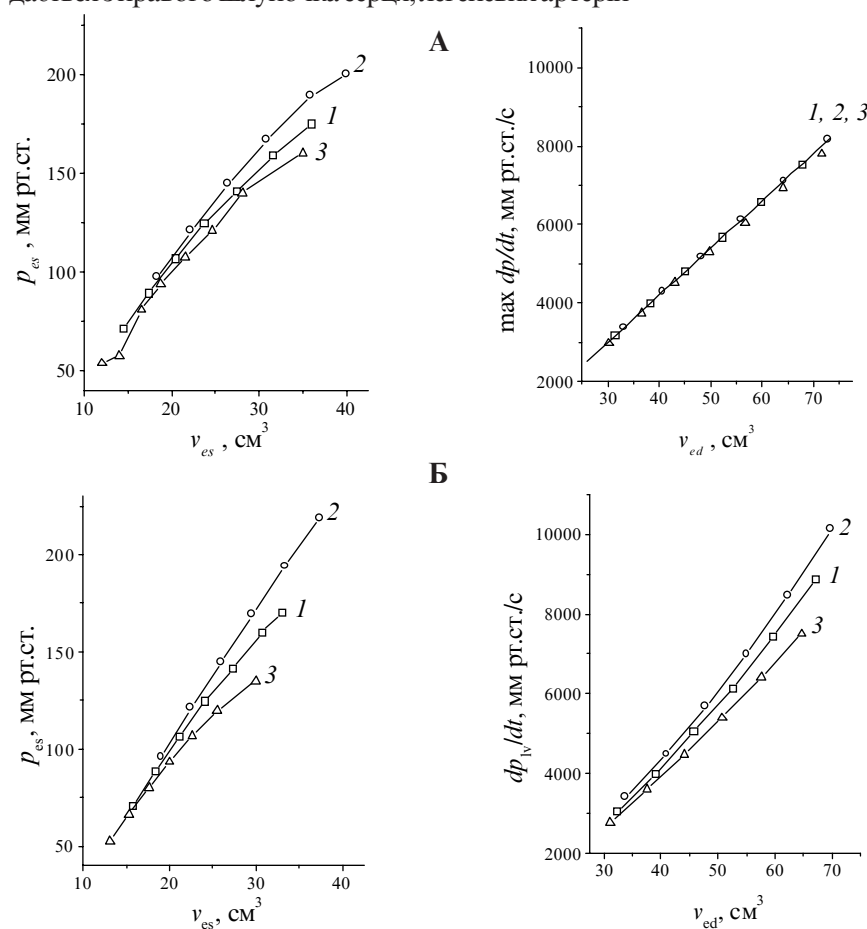


Рис. 1. Функціональні характеристики лівого шлуночка (ЛШ) серця

А – без обліку гомеометричної саморегуляції (ГОМС),
Б – з обліком ГОМС.

Ліворуч – кінцево-систолічні залежності обсяг (v_{es}) – тиск (p_{es}) при нормальному (1), підвищеному (2) і зниженому (3) рівнях опору артерій (R_a), праворуч – залежності максимальної швидкості росту систолічного тиску в ЛШ ($\max dp/dt$) від кінцево-діастолічного обсягу ЛШ (v_{ed}) при тих же рівнях R_a .

Розрахунки на математичній моделі кровообігу собаки.

Як можна припустити з рис. 1, А ліворуч, збільшення артеріального навантаження приводить до підвищення скоротності ЛШ, що виявляється в зрушенні КСЗОД вгору. Збільшення кривизни яких (ріст E_{es}) склало 35%. При $k_v = 0$ (відсутність ДУ, $k_v=0$) усі три залежності збігалися і були лінійними.

Однак висновок про інотропний вплив опору викидові в даному випадку вступав у протиріччя з поведінням залежностей $\max dp/dt(v_{ed})$. Як видно з рис. 1, А праворуч, точки цих залежностей, отримані при різних R_a , розташовувалися на одній прямій. Ця особливість зберігалася при будь-якому ступені прояву ДС.

У той же час досліді Van Der Velde із співавт. [24] досить переконливо свідчать про ріст скоротності ЛШ, оскільки залежності $\max dp/dt(v_{ed})$ зрушуються вгору з підвищенням R_a . Відповідно до модельних розрахунків, це не може бути наслідком деактивації скороченням (або «активації опором»), тому природно припустити наявність механізму, що змінює скоротність ЛШ у відповідь на зміни опору викидові і перешкоджаючого їм. Ми припустили, що таким механізмом є гомеометрична саморегуляція серця (ГОМС), що була врахована в такий спосіб.

Прийнято, що шлуночок серця в n -ому циклі скорочення прагне скоротитися до кінцево-систоличного обсягу, що задається зовнішніми інотропними впливами і функціональним станом серцевого м'яза (r^*). Якщо дійсна величина v_{es} у цьому циклі відрізняється від заданої, то саморегуляторний механізм забезпечує зміна скоротності ($E_{m,n}$) на величину, пропорційну відхиленню $\Delta r_n = v_{es,n} r_n^* - r_n^*$ і спрямовану на його зменшення.

Сімейства залежностей $p_{es}(v_{es})$ і $\max dp/dt(v_{ed})$ з обліком ГОМС, приведені на рис. 1, Б. Як і на рис. 1, А, залежності $p_{es}(v_{es})$ з ростом R_a зрушувалися вліво. Однак цього разу зрушення визначалося не тільки ДС, але і дійсним збільшенням скоротності, підвищенням інотропізму ЛШ. У результаті збільшення кривизни кривих $p_{es}(v_{es})$ склало на інтервалі $50 < p_{es} < 150$ мм рт. ст. 62%, тобто майже вдвічі більше, ніж без саморегуляції ЛШ (рис. 1, А і 1, Б ліворуч). На відміну від варіанта моделі без ГОМС, залежності $\max dp/dt(v_{ed})$ утворили сімейство, у якому лінії, отримані при великих R_a , розташовувалися лівіше і мали більшу кривизну, ніж при менших (рис. 1, праворуч).

Таким чином, застосування методів обчислювальної фізіології до аналізу експериментальних даних дає підставу стверджувати наступне: деактивація скороченням викликає зрушення КСЗОД при змінах рівня постнагрузки, але не може розглядатися як дія на інотропний стан (скоротність) ЛШ, збільшення ско-

ротності ЛШ, що виявляється в зрушенні вліво нагору залежностей $p_{es}(v_{es})$ і $\max dp/dt(v_{ed})$ у відповідь на ріст постнагрузки, відбувається внаслідок ГОМС.

2. Швидкість пульсової хвилі і системна гемодинаміка: дослідження на кардіохірургічних хворих

Пульсову хвилю тиску в аорті (ПХ) прийнято вважати результатом накладення (підсумовування) прямих і відбитих хвиль. Хоча, строго кажучи, мова повинна йти про багаторазове відображення хвиль, звичайно приймаються до уваги пряма хвиля, що генерується в результаті вигнання крові з ЛШ в аорту і зворотна (ЗХ), обумовлена відображенням на межі аорта – системні артерії. При розгляді тиску в проксимальній точці аорти з цього досить обґрунтованого положення робиться висновок про те, що в залежності від часу приходу ЗХ до вигнання крові ЛШ навантаження на останній може змінюватися, що у свою чергу впливає на ударний обсяг, зовнішню роботу ЛШ і середній тиск в аорті. Це твердження припускає, що змінюючи швидкість пульсової хвилі в аорті можна оптимізувати енергетичні витрати ЛШ, як наприклад при використанні контрпульсації.

Вищенаведені міркування представляються цілком логічними і часто зустрічаються в літературі. Однак досить авторитетні фахівці в області гідродинаміки і фізіології кровообігу оцінюють енергетичну роль хвильових процесів як незначну в порівнянні з роллю змін опору системних артерій (постнагрузки) [11, 15].

Ці теоретичні питання здобувають практичне значення оскільки в останнє десятиліття виник і продовжує зростати інтерес до величини пульсового тиску в аорті (p_p) і швидкості поширення пульсової хвилі (v_{pw}) як інформативним показникам для аналізу і прогнозування порушень функції серцево-судинної системи [6, 10, 14, 17, 19, 20]. Основна увага до p_p і швидкості поширення ПХ (v_{pw}) відноситься, головним чином, до кровообігу пацієнтів без порушень функції серця (наприклад, гіпертоніків [6, 10, 16, 18]). Однак у ряді робіт інформативність p_p показана і для кардіологічних хворих із серцевою слабкістю і коронарною хворобою [14, 19, 20].

Природно, що тут виникає проблема залежностей від v_{pw} не тільки p_p , але й інших показників, що відбивають хвильові, навантажувальні і регуляторні характеристики кровообігу: загального периферичного опору (TPR), ударного обсягу (SV), ударної роботи (SW), середнього АТ (MAP), розтяжності артерій і вен тощо.

Метою даного розділу наших досліджень було визначення залежності показників системного кровообігу від v_{pw} у доопераційних хворих із набутими поро-

ками серця (ППС) і порівняти їх у групах з різними типами ППС і «нормою».

Клінічний матеріал склали дані наших інвазивних вимірів тиску в аорті (АТ) і обсягів лівого шлуночка (ЛШ) у хворих із клапанными пороками без патології аортної аритмії, у тому числі з пороками аортального клапана (АК) – 19 хворих, з пороками митрального клапана (МК) – 17 хворих, із поєднаними пороками (АМК) – 14 хворих. Докладно методичні питання клінічних досліджень розглянуті в [3].

У кожній із груп хворих визначалися залежності від v_{pw} наступних показників: p_p , індексу ударного обсягу ISV, індексу ударної роботи ISW, MAP, індексу загального периферичного опору ІТРР. Розраховувалися коефіцієнти кореляції між v_{pw} і перерахованими показниками, визначалися відповідні рівняння лінійної регресії. Як контроль при аналізі залежностей $p_p(v_{pw})$ використовувалися апроксимації, отримані за даними С. Н. Поліводи із співавт. [6] для хворих гіпертонічною хворобою без порушень функції серця.

Особливість досліджень хвилових процесів полягає в тому, що вони неможливі без використання понятійного апарату і методів гідродинаміки кровообігу і, у кінцевому рахунку, математичних моделей ССС.

Ми використовували *динамічну модель замкнутої ССС*, що відрізнялася від застосованої в попередньому розділі даної роботи наступними особливостями. Параметри моделі відповідали кровообігові людини, а аорта була представлена як еластична труба з рівномірно розподіленими по довжині параметрами інерційності (L), опору (R) і розтяжності (C) [3, 8].

Відповідно до теорії еластичності швидкість поширення пульсової хвилі для прийнятої моделі аорти визначається як

$$v_{pw} = 1/\sqrt{L'C'} \quad (7)$$

Методика розрахунку v_{pw} у хворих, опис моделі, її чисельні параметри і дані розрахунків для вихідного нормального режиму приведені в [3].

В імітаційних експериментах вироблявся підбір для кожної групи хворих таких параметрів серця і судин (скоротність ЛШ, ТРР, міцність артерій, D_a , і вен, D_v) і зв'язку їх із міцністю аорти (3), при яких би забезпечувалася відповідність теоретично розрахованих залежностей p_p , SW, SV, MAP і ін. від v_{pw} таким, вірогідно встановленим у клініці.

Основною характеристикою, досліджуваної нами була залежність пульсового тиску в аорті у виході з ЛШ (проксимальний кінець аорти) p_p від v_{pw} . Були встановлені дві основні їхні особливості у хворих із

ППС. По-перше, вони були істотно кривіші таких у групі хворих з гіпертонією без порушення функції серця, використовуваної нами в якості контрольної [6] і співпадаючих з ними залежностей, отриманих на імітаційній моделі при нормальних значеннях параметрів ССС. По-друге, залежності $p_p(v_{pw})$ розрізнялися по кривизні для груп хворих з різними типами ППС (мал. 2). Так, якщо прийняти кривизну прямої $p_p(v_{pw})$ у «контролі» за одиницю, то у відносних цифрах кривизна при МК, АМК і АК складуть відповідно 1,8; 2,5 і 4,5.

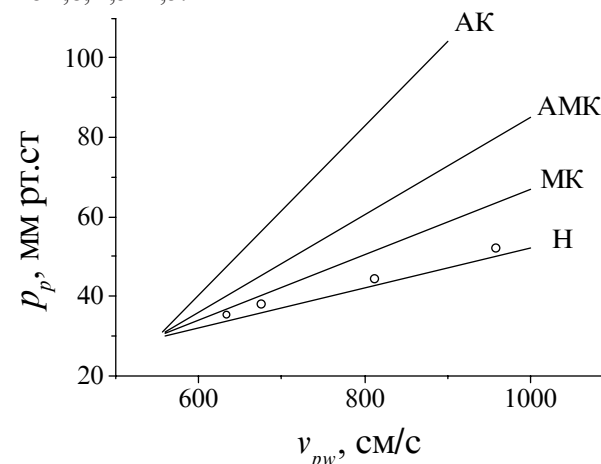


Рис. 2. Сімейство лінійних апроксимацій залежностей пульсового тиску в аорті (p_p) від швидкості пульсової хвилі (v_{pw}) у групах хворих із придбаними пороками аортального клапана (АК), митрального клапана (МК) і сполученими пороками (АМК). Н – «нормальна» залежність $p_p(v_{pw})$ за даними [4]; точки – значення, розраховані на моделі кровообігу людини.

Аналіз залежностей між показниками системного кровообігу і v_{pw} у показав, що вони не тільки різні в групах, але, більш того, високо достовірною залежність в одній групі може бути недостовірною в іншій. Тільки залежності $p_p(v_{pw})$ і MAP(v_{pw}) виявилися істотними і високо достовірними у всіх групах.

Розрахунки на математичній моделі показали, що в принципі для одержання сімейства залежностей пульсового тиску в аорті від швидкості ПХ $p_p(v_{pw})$ у всіх трьох групах, що погодяться з незначною похибкою з клінічними даними досить, щоб міцність системних артерій істотно зростала від групи до групи в наступній послідовності: «норма» – група МК – група АМК (поєднані пороки) – група АК, а також у кожній із груп з пороками АК зростала майже лінійно зі збільшенням v_{pw} , тобто міцності аорти.

Однак цей фактор був не єдиним, визначальним розходженням залежностей $p_p(v_{pw})$ у групах хворих.

Так, для групи АК виявилися статистично достовірними прямі залежності $SV(v_{pw})$, $SW(v_{pw})$ і $MAP(v_{pw})$. SV , SW і MAP на інтервалі v_{pw} від 500 до 900 див/зі зростали відповідно на 70, 180 і 50%.

Ці результати були для нас трохи несподіваними, оскільки за даними модельних розрахунків зміни SV , SW , MAP тільки під впливом збільшення v_{pw} , викликаного ростом міцності аорти, були незначними, що не перевищують 8% для SW і MAP і практично були відсутні (<1%) для SV , що співпадає з результатами [11, 15]. Стало очевидним, що паралельно зі змінами v_{pw} відбуваються зміни не тільки D_a , але й інших параметрів ССС, що істотно впливають на найважливіші показники її функціонування: перед- і постваантаження скорочувальної здатності серця.

Дослідження на моделі показали, що для одержання збігу розрахункових залежностей MAP , SV і $SW(v_{pw})$ із клінічними одночасно з відзначеними вище залежностями міцності артерій від v_{pw} у групі АК повинна бути помітно підвищена в порівнянні з «нормою» кінцево-систолічна міцність (скоротність) ЛШ, а міцність системних вен (D_v) і опір аорти (R^a) повинні зростати в міру росту v_{pw} . Іншими словами, для групи АК характерні односпрямовані зі змінами міцності аорти зміни міцності всіх ділянок системного кровообігу.

Аналіз даних групи МК показав, що відповідність розрахункових залежностей p_p , MAP і TPR від v_{pw} клінічних може бути отримано, якщо припустити, що в цій групі істотно знижена скоротність ЛШ, а опір системних артерій зростає в міру підвищення міцності аорти і, відповідно, викликаного їм росту v_{pw} . Останнє приводить до збільшення постнагрузки на ЛШ, зниженню ISV і модифікує залежність $MAP(v_{pw})$, зменшуючи її кривизну. По цій же причині залежності SV і SW від v_{pw} у групі МК стають на відміну від групи АК недостовірними.

У групі АМК лінійна залежність $p_p(v_{pw})$ була достовірнішою і істотнішою, однак менш сильною, ніж у групі АК, займаючи проміжне положення між групами АК і МК. Залежність MAP від v_{pw} була в групі АМК також достовірною. На інтервалі, що спостерігається, v_{pw} MAP зростало майже на 60%. Зміни ударного обсягу в залежності від v_{pw} , як і в групі МК, були недостовірні, і ріст MAP , мабуть, з'явився внаслідок збільшення судинного опору. У підсумку в групі АМК спостерігалася позитивна достовірна залежність ударної роботи ЛШ від швидкості пульсової хвилі. Ріст SW на інтервалі $500 < v_{pw} < 900$ див/зі склав близько 100%.

Загальною закономірністю є те, що сама по собі швидкість пульсової хвилі тиску в аорті за інших рівних

умов істотно не впливає на роботу ЛШ. Ситуація змінюється, якщо одночасно з ростом v_{pw} , викликаним підвищенням міцності аорти змінюється скоротність ЛШ і резистивно – ємнісні властивості системних артерій і вен. Це приводить до змін перед – і постнагрузки на ЛШ, що досягається для великих значень, що відбивається на його насосній функції.

Сполучення методів обчислювальної фізіології з клінічними дослідженнями дозволяє в такий спосіб оцінювати роль недоступних для прямих вимірів параметрів ССС у формуванні показників кровообігу в хворих.

Висновок

Model or muddle

Приведена теза, прийнята в середовищі теоретиків і виникла значною мірою завдяки грі слів (в англійській мові), як і всі афоризми, грішить деякою категоричністю і гіперболізацією.

Дійсно, у всіх областях науки результати досягаються за допомогою методів, специфічних для кожної з них. Медична наука не є виключенням. Проблеми виникають на етапі переходу від результатів до висновків, тобто в тому розділі наукових досліджень, що у наукових публікаціях визначається як «Обговорення результатів».

Звичайно при аналізі яких-небудь явищ дослідник вибудовує причинно-наслідкові ланцюжки, що у системному аналізі визначаються як послідовності переходів від «входу» до «виходу» досліджуваної системи. Якщо виникає зворотний вплив наслідку на причину – тобто «зворотний зв'язок» – звичайна логіка міркувань стикається з труднощами, у кінцевому рахунку нездоланими без формальних методів аналізу, у т.ч. математичного моделювання.

Спроба обійтися традиційною схемою аналізу «від причини до наслідку» може привести до того, що з добротних, проведених на високому методичному рівні досліджень будуть отримані мало значимі, або навіть невірні висновки.

Так, розглянуті в першому розділі роботи безсумнівно цікаві результати Baan із співавт. і Van Der Velde із співавт. [9, 24] по дослідженню ролі деактивації скороченням (ДС) лівого шлуночка серця, без застосування методів обчислювальної фізіології приводять до невірного висновку про те, що дія ДС на скорочувальну активність ЛШ аналогічно гомеометричній саморегуляції серця.

В другому розділі без застосування методу математичного моделювання не може бути вірно оцінений вплив пульсових процесів в аорті на роботу ЛШ, що сприяє перебільшенню значення зворотної пульсової хвилі АТ у формуванні навантаження на серце.

Ціна помилок, що можуть виникати при ігноруванні формальних методів системного аналізу різна – від знецінювання результатів складних і дорогих експериментальних досліджень до невірної оцінки відносної ролі факторів, що визначають показники гемодинаміки у хворих.

Можливість уникнути або хоча б зменшити імовірність подібних помилок – уже достатня підстава для включення методів обчислювальної фізіології в комплекс фундаментальних і прикладних досліджень кровообігу. Однак роль цих методів, на наш погляд, істотно значніше загальноприйнятої, але маловісної формули: «Негативний результат – це теж результат».

Забезпечуючи коректність висновків, одержуваних з результатів експериментальних і клінічних досліджень, методи обчислювальної фізіології сприяють підвищенню практичної ефективності теоретичних розробок. Так, правильне розуміння внеску фактора ДС в скорочувальну активність ЛШ у кінцевому рахунку необхідно для оцінки його скоротності – найважливішого клінічного показника. Дослідження взаємозв'язку пульсової динаміки АТ і показників системної гемодинаміки у хворих із набутими пороками серця свідчать про те, що для кожного з розглянутих типів ППС характерна своя структура взаємозв'язків між хвильовими, навантажувальними і регуляторними процесами, що визначає різне в кожному випадку поведіння основних функціональних показників кровообігу при змінах швидкості поширення пульсової хвилі тиску в аорті.

Таким чином, включення пульсових показників у системний аналіз може істотно розширити його можливості, дозволяючи враховувати цілісність і реальну

складність структури і функції серцево-судинної системи хворих.

Ми думаємо, що обчислювальна фізіологія має всі підстави стати ефективним розділом доказової медицини [5, 7].

Дійсно, будь-які клінічні іспити припускають наявність деяких цілісних представлень про систему, тобто її моделі. Складність цих моделей може варіювати в широкому діапазоні – від вербальних до математичних. Однак у будь-якому випадку моделі включають деякі допущення й обмеження, що є наслідком цілей досліджень, вимірюваних і контрольованих показників, сучасного рівня знань. Ці обмеження породжують т.зв. систематичні помилки або зсуви, тобто не випадкові відхилення результатів від їхніх дійсних значень [21]. Однієї з основних категорій систематичних помилок є обумовлені факторами, що втручаються. Вони виникають, коли фактори в досліджуваній задачі взаємозалежні, причому одні з них змінюють ефект інших [7].

Подібна ситуація по суті виникала в обох прикладах, приведених у даній роботі. Існують і набагато більш складні взаємодії в серцево-судинній системі, обумовлені процесами самоорганізації (наприклад, у мікроциркуляторному руслі [4]).

Оскільки однією з важливих задач доказової медицини є усунення (або, принаймні зменшення значимості) систематичних помилок у клінічних іспитах застосування методів обчислювальної фізіології представляється навряд чи не неминучим. Природно, ця робота зажадає визначених витрат (насамперед інтелектуальних). Однак постійно зростаючий обсяг багатоцентрових рандомізованих досліджень у медицині дозволяє вважати їх виправданими.

Література

1. Книшов Г. В., Палець Б. Л., Настенко Е. А. Принцип «золотого перетину» у регуляції серцево-судинної системи: теоретичні і клініко-фізіологічні дослідження // Журнал акад. мед. наук України. - 2000. – Т.6, N2. – С.235-254.
2. Книшов Г. В., Палець Б. Л. Розвиток теорії взаємодії лівого шлуночка й артеріальної системи // Серце і судини. – 2003. – N 4. – С. 29 – 39.
3. Книшов Г. В., Палець Б. Л., Буркот А. Н. і ін. Пульсова хвиля тиску в аорті і показники системної гемодинаміки в хворих із придбаними пороками серця // *ibid.* - Серце і судини. – 2005. – N2, С. 31 – 39.
4. Книшов Г. В., Настенко Е. А., Максименко В. Б. і співавт. Дослідження можливості синхронізації характеристик кровотоку в капілярній мережі як критично самоорганізованої системи з коливаннями кровотоку, викликаного скоро-

ченнями серця. Дослідження на моделі клітинного автомата // Щорічн. наук. конф. Асоц. серцево-судинних хірургів України. Вип.13. – 2005. – С.249-252.

5. Минцер О. П. Теорія і практика доказової медицини // Лікування та діагностика. – 2004. – N 3. – С. 7 – 15.

6. Полівода С. Н., Черепок А. А., Сичев Р. А. Пульсовий артеріальний тиск – новий діагностичний маркер ремоделювання великих артерій при гіпертонічній хворобі // *ibid.* – 2003. – N 3. – С. 60 – 64.

7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клінічна епідеміологія. Основи доказової медицини. М. - Медиа Сфера. – 352 с.

8. Knyshov G., Palets B., Burkot A. *et al.* Aortic pulse pressure and heart afterload // Фізіол. ж. – 2007. – т. 53, N 4. – С.3 – 14.

9. Baan J., Van Der Velde E. T., Van Der Linden. Effect of arterial load changes on systolic pump function: internal resistance

or inotropic factor? // IEEE Eng. in Medicine and Biol. Sci. — 11th Ann. Int. Conf., 1989. — P. 122-123.

10. Benetos A., Rudnichi A., Safar M., Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertension // Hypertension . — 1998 . — Vol. 35 . — P. 560 – 564 .

11. Berger D. S., Li J. K.-J., Noordergraaf A. Differential effects of wave reflections and peripheral resistance on aortic blood pressure: a model based study // Am. J. Physiol. — 1994 – Vol. 266 (Heart Circ. Physiol. 35) . — P.H1626 – 1642 .

12. Burkhoff D., Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model // Am. J. Physiol. — 1986. — 250 (Regulat. Integr. Comp. Physiol. 19). — P. R1021-1027.

13. Danielsen M., Ottesen J. T. Describing the pumping heart as a pressure source // J. Teor. Biol. — 2001. — 212, N1. — P. 71-81.

14. Franklin S., Khan S., Wong N. D., *et al.* Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart disease? // Circulation . — 1999 . — Vol. 100 . - P. 354 – 360 .

15. Hunter W. C., Alexander J., Ifarraguerri A. Effect of arterial wave reflections on the coupling between left ventricle and aorta / Cardiovascular System Dynamics Soc., Proc. 9th Intern. Conf. and Satellite Symp. — Halifax, Canada. — 1988 . — P.177 – 180 .

16. Kannal W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // Am. J. Hypertension . — 2000 . — Vol. 13 (Part 2) . — P.S3 – S10 .

17. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular

mortality in hypertensive patients // Hypertension . — 2001 . — Vol. 37 . — P. 1236 – 1241.

18. Lee M. I., Rosner B. A., Weiss S. T. Relationship of blood pressure to cardiovascular death : the effects of pulse pressure in the elderly // Ann. Epidemiol. — 1999 . — Vol. 9 . — P. 101 – 107.

19. Mitchell G. F., Moye L. A., Braunwald E., *et al.* Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricle function // Circulation . — 1997 . — Vol. 96 . — P. 4254 – 4260.

20. Mitchell G. F., Izzo J. L., Lacourciere Y., *et al.* Omapatril reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension // Circulation . — 2002. — Vol. 105 . — P. 2955 – 2961.

21. Murphy E. A. The logic of medicine / Baltimore. Johns Hopkins Press. — 1997. — 416 p.

22. Shroff S. G., Janicki J. S., Weber K. T. Left ventricular systolic dynamic in terms of its chamber mechanical properties // Am. J. Physiol. — 1983. — 245 (Heart. Circulat. Physiol. 14). — P. H110-124.

23. Suga H., Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excited, supported canine left ventricle // Circ. Res. — 1974. — 35, N3. — P. 117-126.

24. Van Der Velde E. T., Burkhoff D., Stendijk P., *et al.* Nonlinearity and load sensitivity of end-systolic pressure-volume relation of canine left ventricle in vivo // Circulat. — 1991. — 83, N1. — P. 315-327.